



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 48 876 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 L 27/00
A 61 F 2/28
C 12 N 5/06
C 12 N 5/08

⑳ Aktenzeichen: 196 48 876.1
㉔ Anmeldetag: 26. 11. 96
㉕ Offenlegungstag: 28. 5. 98

DE 196 48 876 A 1

⑥⑥ Innere Priorität:
196 47 531. 7 16. 11. 96

⑦① Anmelder:
Minuth, Will, Prof. Dr., 93077 Bad Abbach, DE

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte Wasmeier, Graf, 93055 Regensburg

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

⑥⑤ Entgegenhaltungen:

DE	44 26 315 C1
DE	40 40 872 C2
DE	38 10 803 A1
CH	6 83 747 A5
EP	07 39 631 A2
WO	96 01 641 A1
WO	94 20 151 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verfahren zum Herstellen eines natürlichen Implantats

⑤① Die Erfindung bezieht sich auf ein neuartiges Verfahren zum Herstellen eines natürlichen Implantats für Gewebe des menschlichen oder tierischen Körpers, bei dem (Verfahren) körpereigene Zellen auf einer Zellunterlage unter Verwendung eines Kulturmediums zur Bildung des Implantats vermehrt und/oder differenziert werden.

BEST AVAILABLE COPY

DE 196 48 876 A 1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren gemäß Oberbegriff Patentanspruch 1 oder 3.

Bei dem bisher üblichen und bekannten Tissue-Engineering ist es üblich, eine dreidimensionale Zellunterlage bzw. einer Matrix zu verwenden, auf die die Zellen aufgebracht werden und in der sich die Zellen einlagern können. Diese Matrix besteht beispielsweise aus einem biologisch abbaubaren Stoff, beispielsweise aus einem Milchsäurederivat (Laktat) und ist wegen der erforderlichen Steifigkeit als relativ dickes Vlies ausgebildet. Die Matrix ist mit einem Klebstoff, an der das Anhaften der Zellen ermöglicht, z. B. mit Polylysine beschichtet. Auf diese beschichtete Oberfläche werden dann die Zellen aufgebracht, die in einer Perfusionskammer die Zellen vermehrt und differenziert werden, so daß spezielle Eigenschaften ausgebildet werden können.

Anwendbar ist dieses bekannte Verfahren beispielsweise zum Herstellen von natürlichen Knorpelstücken und auch Knochen. Nicht möglich ist mit diesem bekannten Verfahren aber die Herstellung von Gewebestücken, die eine in einer bestimmten Form geformte Oberfläche aufweisen, beispielsweise eine konkave oder konvexe Oberfläche mit einem vorgegebenen Verlauf.

Nachteilig ist bei dem bekannten Verfahren auch, daß aus der aus Stabilitätsgründen benötigten Laktat-Matrix Stoffe freigesetzt werden, die die Zellen bzw. das Gewebe schädigen können.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren aufzuzeigen, mit welchem die Herstellung eines natürlichen Implantats insbesondere auch ohne eine Laktat- oder Polylaktat-Matrix und mit einer gewünschten Oberflächenform möglich ist.

Zur Lösung dieser Aufgabe ist ein Verfahren entsprechend dem kennzeichnenden Teil des Patentanspruches 1 oder 3 ausgebildet.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird eine dünne, membranartige Zellunterlage verwendet, die lediglich als Auflage für Zellen dient und kein räumliches Gerüst bildet, in welches sich die Zellen einlagern können. Die Zellunterlage ist beispielsweise ein Zuschnitt aus einer körperverträglichen oder biologisch abbaubaren Folie oder ein körpereigenes Flachmaterial, beispielsweise Periost oder Perichondrium. Nicht benötigt wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Zellunterlage eine vlies- oder gewebeartige Struktur, die ein dreidimensionales Gerüst für die Zellen bildet und in die sich Zellen einnisten können. Um ein dreidimensionales Vermehren der Zellen zu ermöglichen, sind die auf der Zellunterlage aufgetragenen Zellen mit einem Material überschichtet, welches demjenigen Material entspricht, das bei Wunden im menschlichen oder tierischen Körper die Einheilung ermöglicht. Als derartiges Kontaktmaterial eignet sich beispielsweise natürliches Blutkoagulat, und/oder ein Material, welches dem natürlichen Blutkoagulat entspricht, und/oder ein Fibrinkleber und/oder ein Kollagen. Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, die Zellen vor dem Aufbringen auf die Zellunterlage mit dem für die Überschichtung verwendeten Material zu vermischen bzw. zu polymerisieren und dann dieses Gemisch auf die Zellunterlagen aufzubringen.

Die Überschichtung bildet dann ein Gerüst, in welchem die Zellen sich dreidimensional vermehren bzw. ausbreiten können.

Die dünne Zellunterlage, der die mechanische Steifigkeit oder Festigkeit nicht aufweist, liegt auf der Oberfläche eines porösen Trägers auf. Diese Oberfläche ist dann entsprechend der für das Implantat gewünschten Fläche geformt, und zwar beispielsweise konkav oder konvex. Die Form für die genannte Fläche wird z. B. diagnostisch derart ermittelt,

daß die genannte Fläche des Implantats der Form des Gewebes in dem Bereich entspricht, in welchem das Implantat implantiert werden soll.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können natürliche Implantate für die unterschiedlichsten Gewebe des menschlichen oder tierischen Körpers sowie auch mit unterschiedlichsten Funktionen hergestellt werden. Weiterbildungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand der Figuren an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 in sehr vereinfachter Darstellung ein menschliches Gelenk, z. B. Hüftgelenk mit einem Defekt an einer Gelenkfläche;

Fig. 2 das Gelenk der Fig. 1 zusammen mit einem an der defekten Gelenkfläche eingesetzten natürlichen Implantat;

Fig. 3 einen von einem Metallsieb gebildeten Gewebeträger zur Herstellung des natürlichen Implantats, zusammen mit einer in diesem Gewebeträger eingeformten Mulde;

Fig. 4 einen Schnitt entsprechend der Linie I-I der Fig. 3;

Fig. 5 eine Darstellung wie Fig. 4, jedoch bei in die Mulde eingelegtem dünnen Zellträgermaterial bzw. Zellauf-lage sowie bei auf dieser Zellauf-lage wachsenden patienten-eigenen Zellen;

Fig. 6 in vereinfachter Darstellung und im Schnitt eine Perfusions-Kammer zur Versorgung der patienten-eigenen Zellen während der Bildung des natürlichen Implantats;

Fig. 7 in sehr vereinfachter, schematischer Darstellung einen gesplitterten Knochenbruch mit einem eine Wachstums-brücke bildenden Implantat.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Figuren an einem Verfahren erläutert, welches zum Herstellen eines natürlichen Knochen-Implantats 4 dient. In den Figuren ist 1 ein Hüftgelenk. Im Bereich der Gelenkfläche 2 befindet sich ein Defekt 3, welcher durch das natürliche Implantat 4, d. h. durch ein Implantat 4 hergestellt aus patienten-eigenen Zellen behoben werden soll.

Zur Herstellung des Implantats 4 dient ein scheibenförmiger poröser Träger 5, der beispielsweise aus einem netz- oder siebartigen Material aus Metall oder Kunststoff mit ausreichender Festigkeit hergestellt ist. In den Träger 5 ist eine Mulde 6 eingeformt, die in ihrer Wölbung der Wölbung entspricht, die die Gelenkfläche 2 im Bereich des Defektes 3 aufwies und deren Umfangslinie der Form des Implantates 4 bzw. der dieses Implantat 4 aufnehmenden Ausnehmung 5 im Gelenk 2 entspricht. Die Form der Mulde 7 wird mit einem geeigneten diagnostischen Verfahren, beispielsweise mittels Computertomographie ermittelt.

In die Mulde 7 wird als Zellunterlagenmaterial oder Zellauf-lage eine dünne Membrane 8 eingelegt, die aus einem als Unterlage für Zellen geeigneten Material besteht, beispielsweise auch aus einem patienten-eigenen, natürlichen Häutchen. Gegebenenfalls ist die Membrane 8 an der dem Träger 6 abgewandten Seite mit einem das Anhaften von natürlichen Zellen 9 fördernden Klebstoff, beispielsweise mit Fibrinkleber, Kollagen, natürlichem Blutkoagulat usw. versehen. Die Membrane 8 ist beispielsweise eine natürliche Haut, z. B. Knochenhaut bzw. Periost oder Perichondrium usw.

Auf der Zellunterlage 8 werden die patienten-eigenen Zellen 9 (Knorpel bzw. Knochen bildende Zellen) aufgebracht. Im Anschluß daran wird die von den Zellen 9 gebildete Zellenlage mit einem das natürliche Wachstum bzw. die natürliche Heilung fördernden oder ermöglichenden Stoff überschichtet. Wie bei einer natürlichen Wund-Heilung können die Zellen 9 sich dann in dieser Schicht 10 dreidimensional ausbreiten. Mit Hilfe von Haltearmen oder Halte-fingern 11 sind die Membrane 8, die Zellen 9 und auch die Überschichtung 10 am Träger 6 gehalten. Die spinnenfußar-

che, dadurch gekennzeichnet, daß als Überschichtung (10) ein Material verwendet wird, welches aus wenigstens einem der nachfolgenden Stoffe besteht oder wenigstens einen der nachfolgenden Stoffe enthält,

Fibrinkleber,

Kollagen haltiges Material,

natürliches Blutkoagulat und/oder

dem natürlichen Blutkoagulat entsprechendes Material.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (aus einem sieb- oder netzartigen Material), beispielsweise aus Metall und/oder Kunststoff besteht.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (6) zumindest in einem Oberflächenbereich (7), auf dem die Zellunterlage (8) aufgelegt wird, der äußeren Form desjenigen Gewebes (1) entsprechend geformt ist, in welches das Implantat (4) implantiert werden soll.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellunterlage (8) folienartig ausgebildet ist.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellunterlage (8) von einer dünnen Membran oder von einem dünnen Häutchen, z. B. Periost, Perichondrium gebildet ist.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung der Zellen (9) mit dem Kulturmedium in einer Perfusionskammer (13) erfolgt, in der die Zellunterlage (8) horizontal oder im wesentlichen horizontal angeordnet ist.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (6) mit der Zellunterlage (8) in der Kammer (13) von unten nach oben mit dem Kulturmedium durch- und/oder umströmt wird.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellunterlage (8) und die auf diesem vorgesehenen Zellen (9) durch mechanische Mittel am Träger (6) fixiert werden.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellunterlage (8) vor dem Aufbringen der Zellen (9) mit einem ein Anhaften der Zellen bewirkenden Medium und/oder mit Kontaktmaterial, beispielsweise mit einem Fibrinkleber versehen wird.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

50

55

60

BEST AVAILABLE COPY

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 1

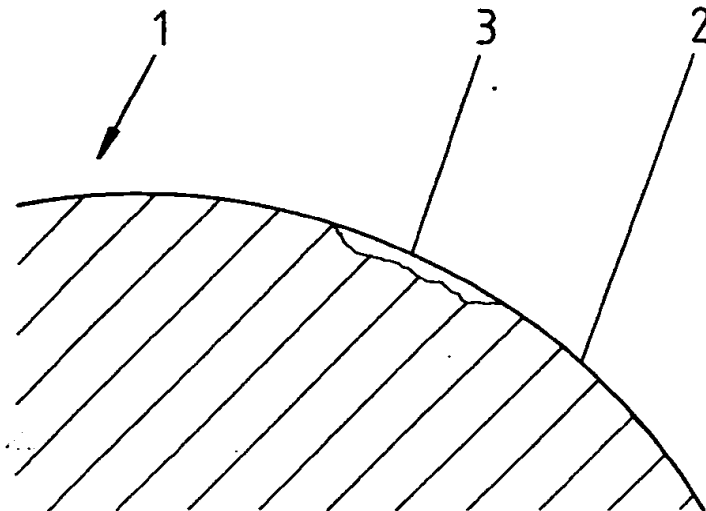
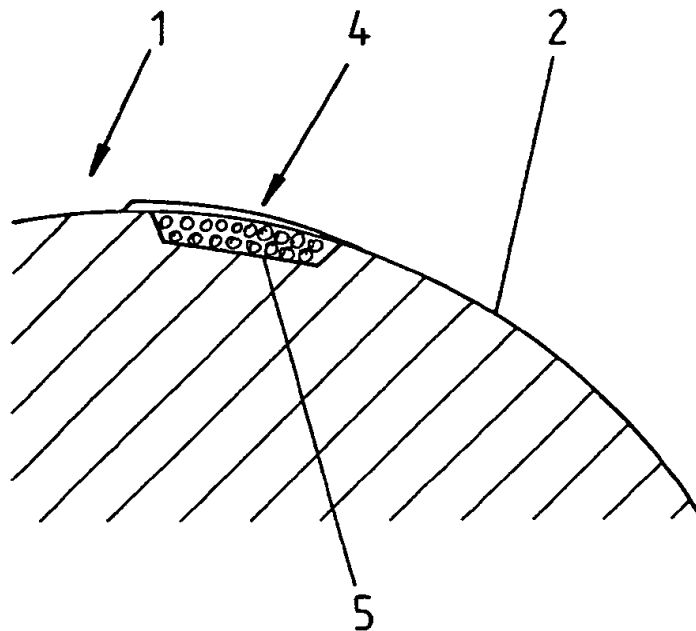


Fig. 2



BEST AVAILABLE COPY

Fig. 3

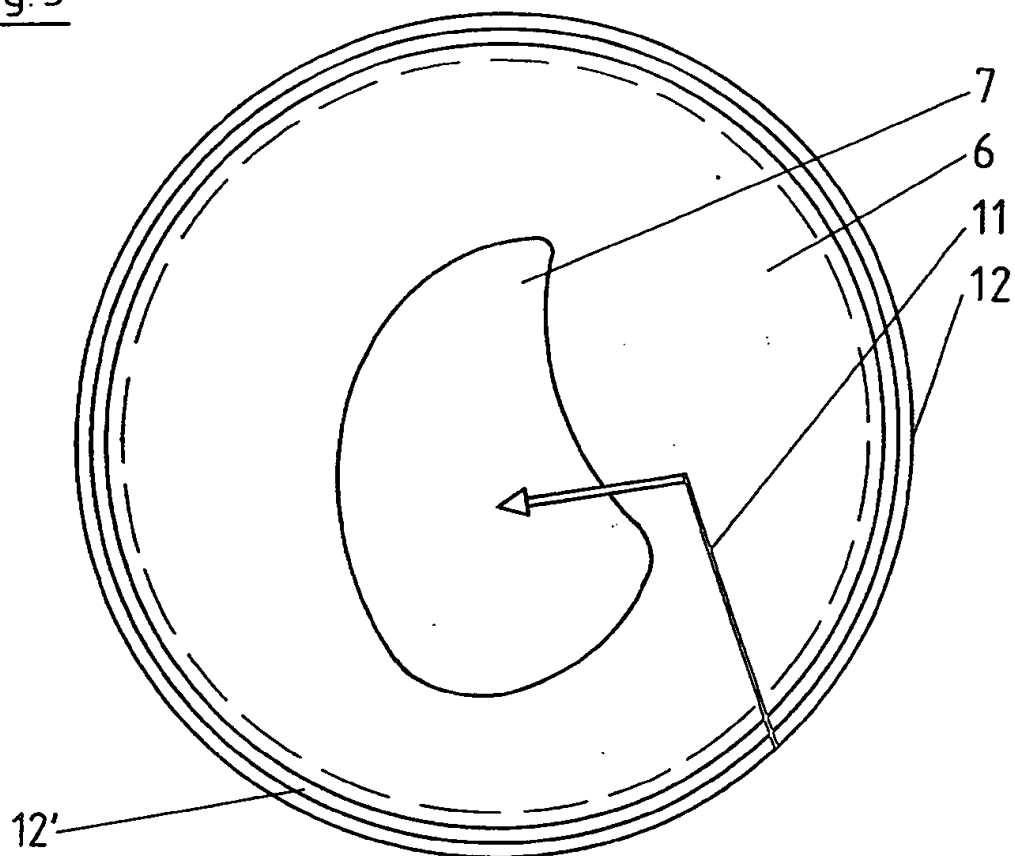


Fig. 4

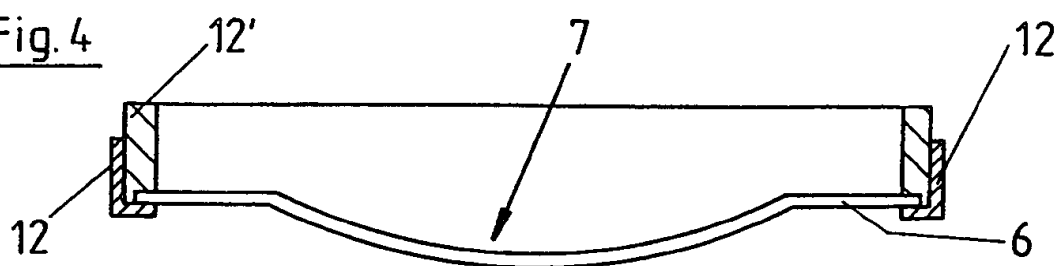
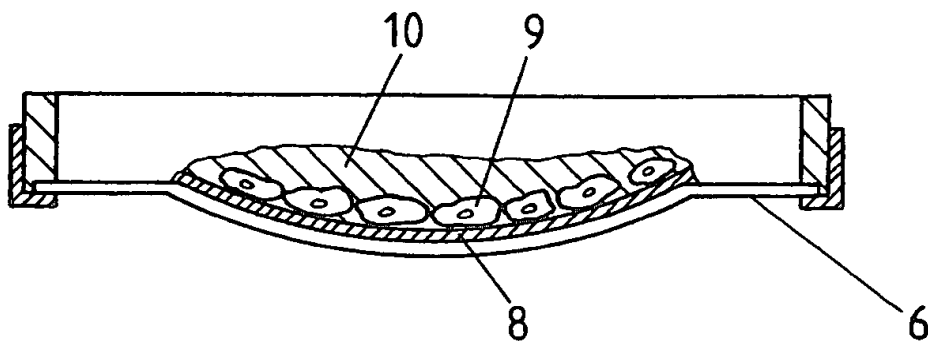


Fig. 5



BEST AVAILABLE COPY

Fig. 6

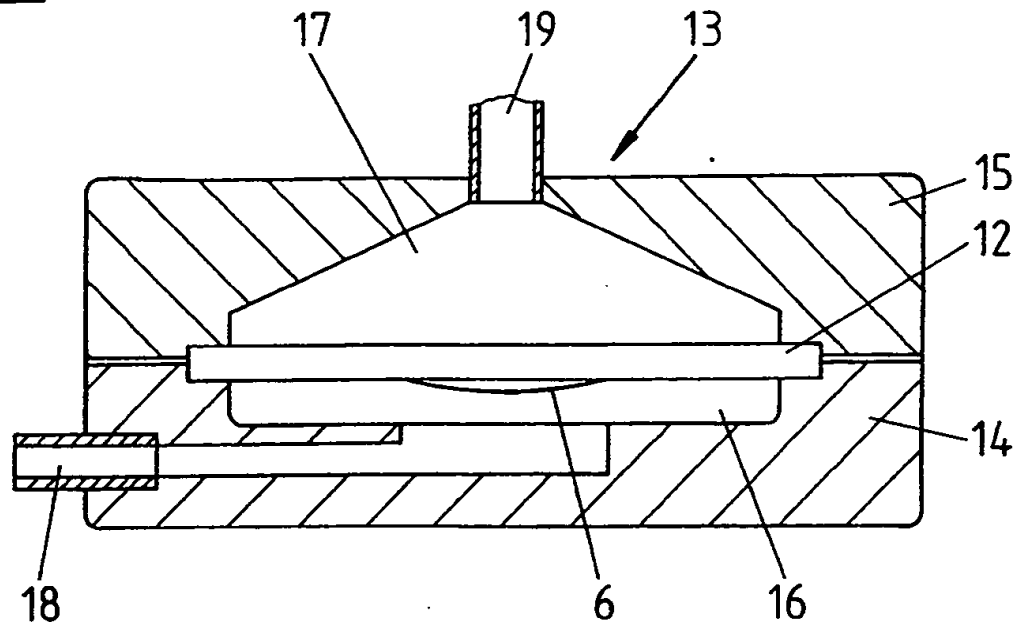
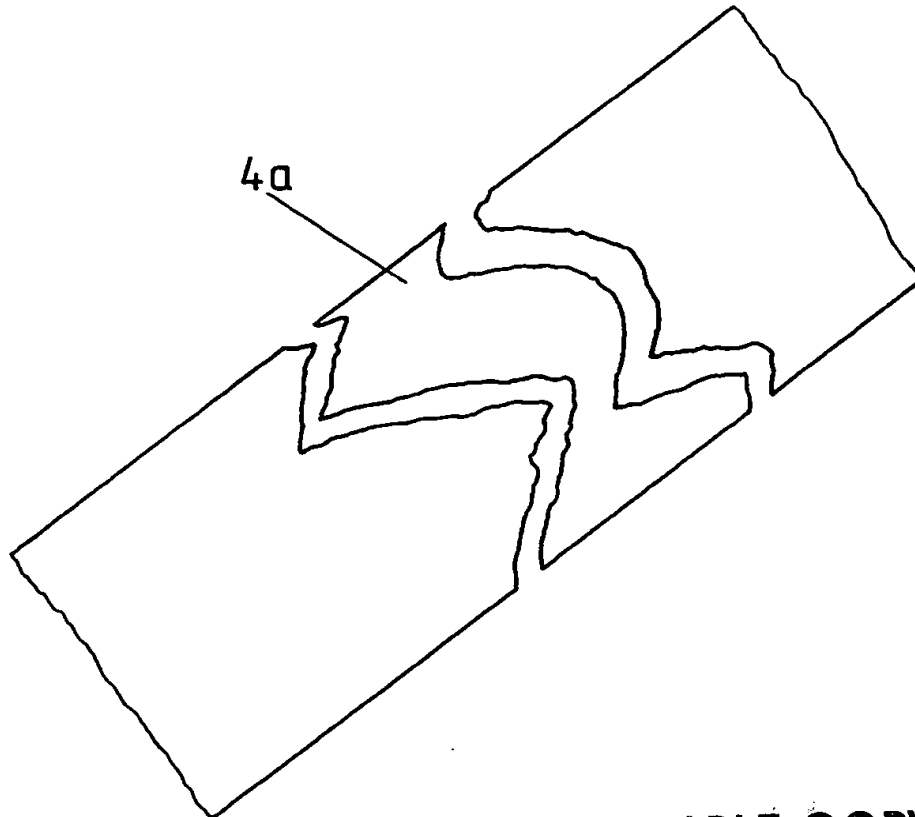


Fig. 7



BEST AVAILABLE COPY